

## 課題G「脳科学研究を支える体系的・集約的な情報基盤の構築」

### 情動の制御機構を解明するための神経情報基盤の構築

#### 1) 研究課題名

「プロテオミクスによる情動制御分子の探索」

#### 2) 所属機関名 / 氏名

名古屋大学大学院医学系研究科 神経情報薬理学講座 貝淵 弘三

#### 3) 目的

情動を制御する神経伝達物質の細胞内シグナル（特にリン酸化反応）は、未だ不明の部分が多く、そのため神経回路の動作原理や再編を制御するメカニズムは殆どわかっていない。本研究では、快感や恐怖を生じる際の側坐核や扁桃体で起こるリン酸化反応を網羅的に解析し、データベースを作成する。同定されたリン酸化反応を基にパスウェイ解析を行い、情動制御機能に関わるシグナル伝達経路を特定する。同定された重要な機能分子の遺伝子改変マウスを作製し、他のグループとも共同して、これらのシグナル伝達経路の神経細胞機能や神経回路動作、回路再編における役割を明らかにする。また、他のグループが解析しているモデル生物について、機能分子を中心としたリン酸化プロテオミクスやインタラクトーム解析を共同で行い、結果をフィードバックする。以上の情報を統合し、中核グループとして情動反応に関わる神経情報基盤を構築することを目指す。

#### 4) 概要

シグナル伝達系は、一般に細胞外シグナル（モノアミンやグルタミン酸など）、受容体、アダプター、G蛋白質、リン酸化酵素で構成されている。ヒトを含む哺乳類には約500種類のリン酸化酵素が存在しており、それぞれ重要な機能を担うと推定されているが、その標的となるリン酸化蛋白質（基質）の多くは同定されていない。近年、プロテオミクスの手法を用いたシグナル伝達ネットワークについての解析が進んできた。蛋白質リン酸化についても、細胞内のリン酸化蛋白質の網羅的解析（リン酸化プロテオミクス）によってその全体像の理解が進んでいる。一方で、どのようなリン酸化酵素が各々のリン酸化を担っているかについて、すなわちリン酸化される蛋白質（基質）の同定については効率的な解析方法が確立されていなかった。最近、貝淵らは任意のリン酸化酵素のリン酸化基質スクリーニング法とリン酸化サイト同定法の開発に世界に先駆けて成功した。

本研究では、恐怖や快感を生じる際の扁桃体や側坐核、海馬、皮質で起こるリン酸化反応を、永井（名大）・松尾（京大）の協力のもと網羅的に解析する。さらに、吉本（沖縄科技機構）と協力してリン酸化プロテオミクスを中心としたデータベースを作成する。同定されたリン酸化反応を基に、石井（京大）とパスウェイ解析を行い、情動制御機能に関わるシグナル伝達経路を特定する。具体的には、グルタミン酸やGABA、モノアミン（ドーパミンとセロトニン）の下流で働き、シナプス形態の変化、イオン透過性、受容体のトラフィック、遺伝子発現など神経の可塑性の制御に関わるシグナルの発見を目標にする。同定された重要な機能分子の遺伝子改変マウスを

作製し、他のグループとも共同して、これらのシグナル伝達経路の神経細胞機能や神経回路動作、回路再編、情動行動における役割を明らかにする。また、線虫、ショウジョウバエ、ゼブラフィッシュ等のモデル生物について、機能分子を中心としたリン酸化プロテオミクスやインタラクトーム解析を共同で行い、結果をフィードバックする。以上の情報を統合し、中核グループとして情動反応に関わる神経情報基盤を構築することを目指す。

### 5) 実施体制

